

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 383**

51 Int. Cl.:

A61L 27/18 (2006.01)

C08L 67/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2015 PCT/US2015/051338**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2016 WO16048950**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2015 E 15775333 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 3197512**

54 Título: **Implantes de P4HB orientados que contienen agentes antimicrobianos**

30 Prioridad:
22.09.2014 US 201462053451 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.01.2021

73 Titular/es:
**TEPHA, INC. (100.0%)
99 Hayden Avenue, Suite 360
Lexington, MA 02421 , US**

72 Inventor/es:
**MARTIN, DAVID P.;
RIZK, SAID;
WILLIAMS, SIMON F. y
MOSES, ARIKHA**

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 802 383 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Implantes de P4HB orientados que contienen agentes antimicrobianos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a composiciones poliméricas reabsorbibles orientadas que pueden procesarse en implantes o recubrimientos y receptáculos para implantes. Los implantes contienen agentes antimicrobianos u otros agentes antiinfecciosos y están orientados. Las composiciones poliméricas incluyen poli-4-

10 hidroxibutirato (P4HB) reabsorbible y copolímeros del mismo.

Antecedentes de la invención

Las infecciones nosocomiales (adquiridas en el hospital) son la infección más común en el entorno hospitalario, con 2 millones de infecciones estimadas en los Estados Unidos cada año, lo que da como resultado aproximadamente 90.000 muertes por año. Las infecciones relacionadas con los implantes siguen siendo un problema importante en la cirugía, y su aparición sigue siendo significativa a pesar de las medidas en los hospitales para limitar la infección del paciente en la sala de operaciones. Por ejemplo, (i) se ha informado que las infecciones relacionadas con la malla después de los procedimientos de reparación de hernia son tan altas como un 8 % después de la reparación de hernia

20 incisional abierta con malla (Falagas y Kasiakou, Mesh-related infections after hernia repair surgery, Clin. Microbiol. Infect. 11:3-8 (2005), (ii) se ha informado que las tasas de infección después del implante mamario varían del 2,0 al 2,5 % (Pittet, Infection in breast implants, Lancet Infect Dis. 5:94-106 (2005), (iii) se ha informado que la incidencia de infecciones después de las sustituciones de cadera y rodilla en los EE. UU. está entre 0,67% y 2,4%, y (iv) se ha informado que la incidencia de infección en pacientes implantados con marcapasos aumentó en un 224 % del 1,6 % en 1993 al 3,5 % en 2008.

Además de los esfuerzos para reducir la contaminación del paciente tanto en el quirófano como en el trayecto hacia el quirófano, los fabricantes de dispositivos médicos han introducido varios implantes que contienen agentes antimicrobianos para reducir o inhibir la colonización microbiana en un dispositivo médico y para reducir o prevenir infecciones relacionadas con el dispositivo. Por ejemplo, el catéter Codman BACTISEAL® y el catéter Medtronic ARES® contienen clindamicina y rifampicina para reducir la infección cuando estos dispositivos se implantan para drenar el líquido cefalorraquídeo; el producto ORTHOGUARD® de Smith & Nephew contiene gentamicina para prevenir la infección alrededor de alambres y pernos ortopédicos; DUAL MESH® de Gore contiene carbonato de plata y acetato de clorhexidina para prevenir la infección después de una hernia y reparación de tejidos blandos; y el sistema de cadera PROSTALAC® de Depuy contiene tobramicina y vancomicina para prevenir la infección después de la sustitución total de cadera.

Recientemente, se ha introducido una cantidad de dispositivos implantables hechos de, o que contienen, poli-4-hidroxibutirato (P4HB), un polímero termoplástico reabsorbible. Por ejemplo, Martin et al. han desvelado productos de reparación de hernias hechos de fibras de P4HB. Characterization of poly-4-hydroxybutyrate mesh for hernia repair applications, J. Surg. Res. 184:766-773 (2013), y se han desvelado suturas hechas monofilamento de P4HB por Odermatt et al. A new long-term absorbable monofilament suture made from poly-4-hydroxybutyrate, Journal of Polymer Science, 2012 Artículo 216137, 12 páginas. Otros dispositivos médicos de P4HB han sido desvelados por Williams et al. Poly-4-hydroxybutyrate (P4HB): a new generation of resorbable medical devices for tissue repair and regeneration. Biomed Tech (Berl), 2013, ISSN (en línea) 1862-278X, ISSN (impreso) 0013-5585, DOI: 10.1515/bmt-2013-0009. Sin embargo, ninguno de estos dispositivos de P4HB contiene agentes antimicrobianos para prevenir la colonización del dispositivo y/o para reducir o prevenir la infección. El documento WO 00/56376 desvela un implante que comprende fibras de P4HB que se someten a estiramiento uniaxial. Las fibras de P4HB se pueden combinar con un agente antimicrobiano como una sal de plata.

50 Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar implantes de P4HB y copolímeros del mismo que contengan y liberen uno o más agentes antimicrobianos para prevenir la colonización de los implantes y/o para reducir o prevenir la infección.

55 Es un objetivo de la presente invención proporcionar un implante como se define en la reivindicación 1 para prevenir la colonización de los implantes y/o reducir o prevenir la infección después de la implantación en un paciente.

Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar un método como se define en la reivindicación 11 para proporcionar implantes adecuados para la prevención de la colonización de implantes y/o para reducir o prevenir la infección.

60 El alcance de la invención se define mediante las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción de los métodos de tratamiento se refiere a los productos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento.

Sumario de la invención

65 Los implantes que comprenden una forma orientada de P4HB o un copolímero del mismo y que contienen uno o más

de rifampicina, minociclina, o su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato, se han desarrollado para prevenir la colonización de los implantes y reducir o prevenir la aparición de infección después de la implantación en un paciente. Estos implantes orientados son particularmente adecuados para su uso en procedimientos en los que es necesaria una retención prolongada de la fuerza y donde existe un riesgo de infección, como reparación de hernias, reconstrucción y aumento mamario, mastopexia, reparaciones ortopédicas, tratamiento de heridas, reconstrucción del suelo pélvico, endoprótesis, cirugías de válvula cardíaca, procedimientos dentales y otras cirugías plásticas.

En una realización preferida, los implantes orientados están hechos de fibras y mallas que comprenden poli-4-hidroxi-*t*-butirato revestido con rifampicina y minociclina. Recubrimientos y receptáculos hechos de formas orientadas de poli-4-hidroxi-*t*-butirato y copolímeros del mismo, que contienen uno o más de rifampicina, minociclina, o su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato, también se han desarrollado para su uso con dispositivos de gestión del ritmo cardíaco y otros dispositivos implantables para prevenir la colonización de estos dispositivos y para reducir o prevenir la aparición de infección después de la implantación de estos dispositivos en un paciente. Estos recubrimientos y receptáculos pueden usarse para sostener, o cubrir parcial o totalmente, dispositivos como marcapasos y neuroestimuladores. En una realización preferida, los recubrimientos y receptáculos están hechos de mallas, materiales no tejidos, películas, fibras y espumas, y contienen rifampicina y minociclina.

En otras realizaciones, los dispositivos formados por P4HB orientado y copolímeros del mismo que contienen y liberan uno o más agentes antimicrobianos para prevenir la colonización de los implantes y/o para reducir o prevenir la infección son una sutura, sutura de púas, sutura trenzada, sutura monofilamento, sutura híbrida de fibras monofilamento y multifilamento, trenzas, ligaduras, mallas tricotadas o tejidas, tubos tricotados, catéteres, mallas monofilamento, mallas multifilamento, parches, dispositivo de curación de heridas, vendaje, apósito para heridas, apósito para quemaduras, apósito para úlceras, sustitutivo cutáneo, hemostático, dispositivo de reconstrucción traqueal, dispositivo de rescate de órganos, sustitutivo de la duramadre, parche de la duramadre, guía para nervios, dispositivo de reparación o regeneración nerviosa, dispositivos de reparación de hernias, malla de hernia, tapón de hernia, dispositivo para soporte temporal para heridas o tejidos, armazón para ingeniería tisular, dispositivo de regeneración/reparación guiada de tejidos, membranas antiadhesión, barrera de adhesión, membrana de separación de tejidos, membrana de retención, cabestrillo, dispositivo para la reconstrucción del suelo pélvico, dispositivo de suspensión uretral, dispositivo para el tratamiento de la incontinencia urinaria, dispositivo para el tratamiento del reflujo vesicoureteral, dispositivo de reparación de vejiga o dispositivo de reparación del músculo del esfínter. Otras realizaciones incluyen partículas inyectables que incluyen microesferas, dispositivo de carga o llenado, armazón para médula ósea, abrazadera, pinza, tornillo, perno, clavo, clavo de cavidad medular, placa ósea, tornillo de interferencia, tachuela, sujetador, remache, grapa, dispositivo de fijación para un implante, sustitutivo de injerto óseo, relleno de huecos óseos, anclaje para sutura, anclaje óseo, dispositivo de reparación de ligamentos, dispositivo de aumento de ligamentos, injerto de ligamento, dispositivo de reparación del ligamento cruzado anterior, dispositivo de reparación de tendones, injerto tendinoso, dispositivo de aumento de tendones, dispositivo de reparación del manguito rotador, dispositivo de reparación de menisco, dispositivo de regeneración de menisco, dispositivo de reparación de cartílago articular, dispositivo de reparación osteocondral, dispositivo de fusión espinal, viscosuplemento u otro dispositivo para el tratamiento de la osteoartritis. En otras realizaciones más, los dispositivos son una endoprótesis, incluida coronaria, cardiovascular, periférica, uretérica, uretral, endoprótesis de urología, de gastroenterología, nasales, oculares y neurológicas y revestimientos de endoprótesis, injerto de endoprótesis, parche cardiovascular, globo para catéter, dispositivo de cierre vascular, dispositivo de reparación de defectos en el tabique intracardiaco, incluidos dispositivos de reparación del tabique auricular y dispositivos de cierre de PFO (orificio oval patente), dispositivo de cierre de apéndice auricular izquierdo (LAA), parche pericardiaco, válvula para venas, válvula cardíaca, anillo de válvula cardíaca, injerto vascular o dispositivo de regeneración miocárdica. Otras realizaciones incluyen malla periodontal, membrana de regeneración de tejido guiada para tejido periodontal, implante de células oculares, dispositivo de formación de imágenes, implante coclear, dispositivo de embolización, dispositivo de anastomosis, dispositivo de cirugía plástica, dispositivo de levantamiento de senos, dispositivo de mastopexia, dispositivo de reconstrucción mamaria, dispositivo de aumento mamario (incluidos los dispositivos para usar con implantes mamarios), dispositivo de reducción mamaria (incluidos dispositivos para extraer, remodelar y reorientar el tejido mamario), dispositivos para la reconstrucción mamaria después de una mastectomía con o sin implantes mamarios, dispositivo reconstructivo facial, dispositivo de levantamiento de la frente, dispositivo de levantamiento de las cejas, dispositivo de levantamiento de los párpados, dispositivo de levantamiento facial, dispositivo de ritidectomía, dispositivo de levantamiento de sutura (para levantar y soportar zonas flácidas de la cara, de las cejas y del cuello), dispositivo de rinoplastia, dispositivo para aumento malar, dispositivo de otoplastia, dispositivo de elevación del cuello, dispositivo de mentoplastia, dispositivo de reparación cosmética y dispositivo para revisión de cicatrices faciales. Las realizaciones adicionales incluyen cerramientos, bolsitas, soportes, recubrimientos, mallas, materiales no tejidos, películas, tapas, carcasas y otros receptáculos hechos de P4HB orientado y copolímeros del mismo que encapsulan, rodean o sostienen parcial o totalmente dispositivos médicos implantables, y en donde el P4HB orientado y copolímeros del mismo contienen y liberan uno o más de rifampicina, minociclina, o su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato, para prevenir la colonización de los implantes y/o reducir o prevenir la infección, por ejemplo, encerrando, rodeando o sosteniendo parcial o totalmente dispositivos de gestión del ritmo cardíaco (CRM), incluidos marcapasos, desfibriladores y generadores, sistemas de acceso implantables, neuroestimuladores, dispositivos de acceso ventricular, bombas de infusión, dispositivos para la administración de medicación y soluciones de hidratación, sistemas de administración intratecal, bombas para el dolor y otros dispositivos para proporcionar fármacos o estimulación eléctrica a una parte del cuerpo.

Descripción detallada de la invención

Se han desarrollado métodos para preparar implantes reabsorbibles orientados que contienen uno o más de rifampicina, minociclina, o su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato, para prevenir la colonización de los implantes y reducir o prevenir la aparición de infección después de la implantación en un paciente. Después de la implantación, los implantes están diseñados para liberar los agentes antimicrobianos. Los implantes reabsorbibles están hechos preferentemente de P4HB y copolímeros del mismo. En una realización, el implante libera agente antimicrobiano durante al menos 2-3 días. Los implantes son particularmente adecuados para su uso en procedimientos donde existe riesgo de infección, como reparación de hernias, reconstrucción y aumento mamario, mastopexia, reparaciones ortopédicas, tratamiento de heridas, reconstrucción del suelo pélvico, endoprótesis, cirugías de válvula cardíaca, procedimientos dentales y otras cirugías plásticas. En una realización preferida, se han desarrollado métodos para producir fibras y mallas altamente orientadas de P4HB y copolímeros del mismo que contienen los agentes antimicrobianos. El mantenimiento del alto grado de orientación de estas fibras y mallas es esencial para su función física *in vivo*. El alto grado de orientación de las fibras y las mallas permite que estos dispositivos retengan la fuerza en el cuerpo durante períodos prolongados ("retención de fuerza prolongada") y, por lo tanto, proporcionan un soporte crítico a los tejidos durante los procedimientos de reconstrucción y reparación. Si se pierde la orientación durante la preparación de las fibras y mallas que contienen agentes antimicrobianos, los productos resultantes tendrán menor resistencia y retención de resistencia, y no podrán proporcionar el refuerzo y la configuración necesarios para la curación. Por ejemplo, el revestimiento por pulverización o el revestimiento por inmersión de fibras de P4HB orientadas que utilizan muchos disolventes da como resultado una pérdida de orientación de la fibra y pérdida de retención de resistencia. Se han desarrollado métodos que permiten preparar fibras y mallas de P4HB y copolímeros del mismo que contienen agentes antimicrobianos sin pérdida sustancial de orientación de las fibras y, por lo tanto, sin pérdida sustancial de resistencia y retención de resistencia.

También se han desarrollado métodos para preparar cerramientos reabsorbibles, bolsitas, soportes, recubrimientos, mallas, materiales no tejidos, películas, tapas, carcasas y otros receptáculos hechos de P4HB orientado y copolímeros del mismo que encapsulan, rodean o sostienen parcial o totalmente dispositivos médicos implantables, y en donde el P4HB y copolímeros del mismo contienen y liberan uno o más de rifampicina, minociclina, o su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato, para prevenir la colonización de los implantes y/o reducir o prevenir la infección. Los dispositivos médicos implantables que se pueden encapsular parcial o totalmente incluyen dispositivos de gestión del ritmo cardíaco (CRM) (incluidos marcapasos, desfibriladores y generadores), sistemas de acceso implantables, neuroestimuladores, dispositivos de acceso ventricular, bombas de infusión, dispositivos para la administración de medicación y soluciones de hidratación, sistemas de administración intratecal, bombas para el dolor y otros dispositivos para proporcionar fármacos o estimulación eléctrica a una parte del cuerpo.

En una realización, los métodos desvelados en el presente documento se basan en el descubrimiento de que ciertos disolventes y mezclas de disolventes pueden usarse para aplicar uno o más de rifampicina, minociclina, o su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato, a construcciones orientadas de P4HB y copolímeros del mismo, tales como fibras y mallas, sin causar desorientación de las construcciones. Los disolventes y las mezclas de disolventes son esencialmente no disolventes o disolventes pobres para construcciones orientadas de P4HB y copolímeros del mismo, pero pueden disolver los agentes antimicrobianos. Asimismo, tras la aplicación a las construcciones de P4HB y copolímeros del mismo, los disolventes se evaporan, pueden eliminarse lavando con otro no disolvente para la construcción, o pueden secarse fácilmente y dejar atrás los agentes antimicrobianos en las construcciones. Los disolventes adecuados para aplicar agentes antimicrobianos a construcciones orientadas de P4HB y copolímeros del mismo, por lo tanto deben ser (i) no disolventes o disolventes pobres para las construcciones, (ii) capaces de disolver los agentes antimicrobianos en concentraciones adecuadas, (iii) volátiles o fáciles de eliminar de la construcción utilizando, por ejemplo, calor bajo u otro no disolvente para la construcción, y (iv) no reactivo y no tóxico.

I. Definiciones

"Agente bioactivo" se usa en el presente documento para hacer referencia a agentes terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico, preferentemente agentes que promueven la cicatrización y la regeneración del tejido huésped, y también agentes terapéuticos que previenen, inhiben o eliminan la infección. "Agent" incluye un único agente de este tipo y también pretende incluir una pluralidad.

"Bicomponente", como se usa generalmente en el presente documento, significa una estructura que contiene dos o más materiales.

"Mezcla" tal y como se usa generalmente en el presente documento significa una combinación física de distintos polímeros, al contrario que un copolímero formado por dos o más monómeros diferentes.

La "presión de estallido", como se usa en el presente documento, se determina de acuerdo con ASTM D6797-02 (Método de prueba estándar para la resistencia al estallido de la Prueba de estallido de bola con tasa de extensión constante (CRE por sus siglas en inglés) en telas) en condiciones ambientales utilizando un dispositivo de estallido de bola con 1,6 cm de abertura circular y sonda semicircular de 1 cm de diámetro.

"Copolímeros de poli-4-hidroxibutirato" tal y como se usa generalmente en el presente documento hace referencia a cualquier polímero que comprenda 4-hidroxibutirato con una o más unidades de hidroxí ácido diferentes.

5 "Peso molecular", como se usa en el presente documento, salvo que se especifique otra cosa, se refiere al peso molecular promedio en peso (Mw), no al peso molecular promedio en número (Mn) y se mide mediante GPC en relación con el poliestireno.

10 "Poli-4-hidroxibutirato" tal y como se usa generalmente en el presente documento, significa un homopolímero que contiene unidades de 4-hidroxibutirato. Puede hacerse referencia en el presente documento a P4HB o un biomaterial TephaFLEX® (fabricado por Tepha, Inc., Lexington, MA).

15 "Elongación" o "extensibilidad" de un material significa la cantidad de aumento en longitud que resulta de, como un ejemplo, la tensión para romper un espécimen. Se expresa normalmente como un porcentaje de la longitud original. (Rosato's Plastics Encyclopedia and Dictionary, Oxford Univ. Press, 1993).

"Peso molecular", como se usa en el presente documento, salvo que se especifique otra cosa, se refiere al peso molecular promedio en peso (Mw), no al peso molecular promedio en número (Mn) y se mide por medio de cromatografía de permeación en gel (GPC) con respecto a poliestireno.

20 "Reabsorbible" tal y como se usa generalmente en el presente documento significa que el material se rompe en el cuerpo y se elimina finalmente del mismo. Los términos "reabsorbible", "degradable", "erosionable" y "absorbible" se usan de manera intercambiable en la literatura en el campo, con o sin el prefijo "bio". En el presente documento, estos términos se usarán indistintamente para describir el material descompuesto y absorbido o eliminado gradualmente por el cuerpo en cinco años, si la degradación se debe principalmente a la hidrólisis o está mediada por procesos metabólicos.

30 La "retención de resistencia" se refiere a la cantidad de tiempo que un material mantiene una propiedad mecánica particular después de la implantación en un ser humano o animal. Por ejemplo, si la resistencia a la tracción de una fibra reabsorbible disminuye a la mitad durante 3 meses cuando se implanta en un animal, la retención de la resistencia de la fibra a los 3 meses sería del 50 %.

35 "Fuerza de extracción de la sutura", como se usa en el presente documento, significa la carga máxima (kg) a la que un implante no puede retener una sutura. Se determina usando una máquina de prueba de tracción asegurando un implante en una placa de sujeción horizontal, enhebrando una sutura en un bucle a través del implante a una distancia de 1 cm del borde del implante, y asegurando los brazos de sutura en un agarre de fibra colocado por encima del implante. La prueba se realiza a una velocidad de cruceta de 100 mm/min, y se registra la carga máxima (kg). La sutura se selecciona de modo que el implante falle antes de que falle la sutura.

40 "Unidad de rigidez Taber" se define como el momento flector de 1/5 de un gramo aplicado a una muestra de 3,81 cm (1 1/2") de ancho a una longitud de prueba de 5 centímetros, flexionándola a un ángulo de 15°, y se mide usando un Probador de rigidez Taber V-5 Modelo 150-B o 150-E. El probador de rigidez TABER® V-5 - Modelo 150-B o 150-E se utiliza para evaluar las propiedades de rigidez y resiliencia de materiales de hasta 10.000 unidades de rigidez Taber. Este instrumento de precisión proporciona una medición de prueba precisa a $\pm 1,0\%$ para muestras de 0,10016 cm (0,004") a 0,5563 cm (0,219") de espesor. Una unidad de rigidez Taber equivale a 1 gramo cm (g cm) o 0,0981 miliNewton metros (mN m). Las unidades de rigidez Taber se pueden convertir en unidades de rigidez Gurley™ genuinas con la ecuación: $S_T = 0,01419S_G - 0,935$, donde S_T es la rigidez en las unidades de rigidez Taber y S_G es la rigidez en las unidades de rigidez de Gurley. Para convertir unidades de rigidez Taber a Milinewton metros, se usa la ecuación: $X = S_T \cdot 0,098067$, donde X es la rigidez en Milinewton metros.

50 "Módulo de tracción" es la relación de tensión con respecto a la deformación para un material dado dentro de su límite proporcional.

II. Composiciones

55 Se han desarrollado métodos para (i) producir implantes reabsorbibles orientados que comprenden P4HB y copolímeros del mismo que contienen uno o más agentes antimicrobianos para prevenir la colonización de los implantes y reducir o prevenir la aparición de infección después de la implantación en un paciente, y (ii) producir cerramientos reabsorbibles, bolsitas, soportes, recubrimientos, mallas, materiales no tejidos, películas, tapas, carcasas y otros receptáculos hechos de P4HB y copolímeros del mismo que encapsulan, rodean o sostienen parcial o totalmente dispositivos médicos implantables, y los dispositivos, en donde el P4HB y copolímeros del mismo contienen y liberan uno o más agentes antimicrobianos para prevenir la colonización de los implantes y/o reducir o prevenir la infección.

A. P4HB y copolímeros

65 Los métodos descritos en el presente documento pueden usarse normalmente para producir implantes reabsorbibles

y cerramientos reabsorbibles, bolsitas, soportes, recubrimientos, mallas, materiales no tejidos, películas, tapas, carcasas y otros receptáculos de P4HB y copolímeros del mismo. Los copolímeros incluyen 4-hidroxitirato con 3-hidroxitirato, y 4-hidroxitirato con monómero de ácido glicólico. P4HB y copolímeros del mismo se pueden obtener en Tepha, Inc. of Lexington, MA. Los polímeros y copolímeros preferidos tienen un peso molecular promedio en peso (Mw) de 50.000 a 1.200.000, y más preferentemente 100.000 a 800.000 basado en la cromatografía de permeación de gel (GPC) con respecto a los estándares de poliestireno.

El poli-4-hidroxitirato (P4HB) no es un producto natural, pero se pueden producir P4HB y copolímeros del mismo usando métodos de fermentación transgénicos, véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 6.548.569 de Williams et al. El poli-4-hidroxitirato (P4HB, TephafLEX® biomaterial) es un poliéster termoplástico fuerte plegable que, a pesar de su ruta biosintética, tiene una estructura relativamente simple y pertenece a una clase de polímeros conocidos como polihidroxicanoatos (PHA). Las propiedades físicas del P4HB no orientado se muestran en la Tabla 1. Se ha logrado la síntesis química de P4HB, pero ha sido imposible producir el polímero con un peso molecular suficientemente alto que es necesario para la mayoría de aplicaciones, incluido el procesamiento de fusión (véase Hori, Y., et al., *Polymer* 36:4703-4705 (1995); Houk, K.N., et al., *J. Erg. Chem.*, 2008, 73 (7), 2674-2678; y Moore, T., et al., *Biomaterials* 26:3771-3782 (2005)). De hecho, se ha calculado que es termodinámicamente imposible sintetizar químicamente un homopolímero de P4HB de peso molecular elevado en condiciones normales (Moore, T., et al., *Biomaterials* 26:3771-3782 (2005)). En cambio, la síntesis química de P4HB produce oligómeros oleosos de cadena corta que carecen de las propiedades termoplásticas deseables de los polímeros de P4HB de alto peso molecular producidos por métodos recombinantes biosintéticos.

Tabla 1. Propiedades físicas y térmicas del homopolímero de P4HB no orientado

Propiedad	
Resistencia a la tracción (MPa)	50
Módulo de tracción (MPa)	70
Elongación a la rotura (%)	~ 1.000
Tf (°C)	60
Tg (°C)	-51

La literatura comúnmente se refiere a otro polihidroxicanoato, poli-3-hidroxitirato (P3HB), simplemente como polihidroxitirato (PHB) (véase la Sección 2 de Moore, T., et al., *Biomaterials* 26:3771-3782 (2005)). PHB (o P3HB) tiene propiedades completamente diferentes a P4HB. Es estructural y funcionalmente diferente a P4HB. Por ejemplo, PHB tiene un punto de fusión de 180 °C frente a un punto de fusión de aproximadamente 61 °C para P4HB. Los polímeros también tienen temperaturas de transición vítrea y propiedades mecánicas sustancialmente diferentes. Por ejemplo, PHB es un polímero frágil relativamente duro con una extensión a la rotura de solo un pequeño porcentaje, mientras que P4HB es un polímero extensible fuerte con una extensión a la rotura de aproximadamente 1.000 %. De manera no sorprendente, se requieren condiciones sustancialmente diferentes para procesar estos dos polímeros, y los productos resultantes tienen propiedades sustancialmente diferentes. Los polímeros también tienen solubilidades sustancialmente diferentes en disolventes orgánicos, y velocidades de degradación diferentes *in vivo*.

Las patentes estadounidenses números 6.245.537, 6.623.748, 7.244.442 y 8.231.889 describen métodos para fabricar polímeros y copolímeros de PHA con poca o ninguna endotoxina, que son adecuados para aplicaciones médicas. Las patentes estadounidenses números 6.548.569, 6.838.493, 6.867.247, 7.268.205, 7.179.883, 7.268.205, 7.553.923, 7.618.448 y 7.641.825 y el documento WO 2012/064526 describen el uso de PHA para fabricar dispositivos médicos. Los copolímeros de P4HB incluyen 4-hidroxitirato copolimerizado con 3-hidroxitirato o ácido glicólico (patente de Estados Unidos n.º 8.039.237 de Martin y Skraly, la patente de Estados Unidos n.º 6.316.262 de Huisman et al. y la patente de Estados Unidos n.º 6.323.010 de Skraly et al.). En la patente de Estados Unidos n.º 5.811.272 de Snell et al. se han desvelado métodos de control del peso molecular de los polímeros de PHA.

Los PHA con degradación controlada y degradación *in vivo* de menos de un año se desvelan en las patentes de Estados Unidos 6.548.569, 6.610.764, 6.828.357, 6.867.248 y 6.878.758 de Williams, et al. y el documento WO 99/32536 de Martin, et al. Las aplicaciones de P4HB se han revisado en Williams, S.F., et al., *Polyesters*, III, 4:91-127 (2002), Martin, D. et al. *Medical Applications of Poly-4-hydroxybutyrate: A Strong Flexible Absorbable Biomaterial*, *Biochem. Eng. J.* 16:97-105 (2003), y Williams, S. et al. *Poli-4-hidroxitirato (P4HB): a new generation of resorbable medical devices for tissue repair and regeneration*, *Biomed. Tech. (Berl)* ISSN (en línea) 1862-278X, ISSN (impreso) 0013-5585, DOI: 10.1515/bmt-2013-0009, 2013. En el documento WO 00/56376 de Williams, et al. también se han desvelado dispositivos médicos y aplicaciones de P4HB. En varias patentes, incluidas las patentes de Estados Unidos 6.555.123, 6.585.994 y 7.025.980 de Williams y Martin se describe el uso de PHA en la reparación e ingeniería de tejidos. El documento WO 2007/092417 de Rizk et al. desvela composiciones de PLA (ácido poliláctico) endurecido con P4HB adecuado para aplicaciones médicas.

La solicitud de patente de los Estados Unidos n.º 20050025809 de Hasirci desvela un fármaco distribuido uniformemente en un homopolímero de P4HB no orientado, con una carga de hasta el 50 %, y en donde se libera

menos del 60 % del fármaco *in vitro* después de 10 días. Hasirci no desvela fibras o mallas orientadas de P4HB, ni métodos para producir tales construcciones que contienen agentes antimicrobianos con P4HB altamente orientado y copolímeros del mismo.

5 La patente de Estados Unidos n.º 8.034.270 de Martin desvela métodos para preparar fibras y mallas orientadas de P4HB usando extrusión en estado fundido. Sin embargo, Martin no desvela métodos para preparar fibras y mallas de P4HB orientadas que contienen agentes antimicrobianos.

10 La patente de los Estados Unidos n.º 7.641.825 de Rizk desvela métodos para preparar fibras orientadas de P4HB mediante extrusión en estado fundido con una tendencia disminuida al rizado. Los métodos incorporan etapas de relajación y recocido para preparar las fibras. Rizk no desvela métodos para preparar fibras orientadas de P4HB que contienen agentes antimicrobianos.

15 La patente de Estados Unidos n.º 8.016.883 de Coleman desvela dispositivos hechos de telas multifilamento P4HB y materiales no tejidos para la reparación de tendones y ligamentos. Coleman desvela que se puede agregar un antibiótico a los dispositivos de tendones y ligamentos, pero no desvela antibióticos específicos, o métodos para agregar antibióticos sin dañar las telas de P4HB y los materiales no tejidos.

20 La patente de Estados Unidos n.º 7.618.448 de Schmitz desvela endoprótesis absorbibles hechas de mezclas específicas de PLA y P4HB, y revestimientos de endoprótesis que incorporan P4HB. Schmitz también desvela agentes terapéuticos que podrían incorporarse a la endoprótesis de PLA/P4HB, tal como agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores y agentes antiproliferativos. Schmitz también desvela que los agentes antibióticos pueden incorporarse en las endoprótesis de PLA/P4HB o en los revestimientos de endoprótesis para aplicación urológica. Sin embargo, Schmitz no desvela (i) la preparación de dispositivos de P4HB reabsorbible (solo se combina con el 70 % o más de PLA que tienen propiedades sustancialmente diferentes a P4HB), o (ii) formas orientadas de P4HB que contienen agentes antimicrobianos, incluidas las fibras y mallas orientadas.

30 La patente de Estados Unidos n.º 7.943.683 de Rizk desvela películas orientadas de copolímeros P4HB y P4HB que se producen por colada con disolvente y extrusión en estado fundido. Rizk no desvela películas que contienen agentes antimicrobianos.

La patente de Estados Unidos n.º 8.287.909 de Martin desvela materiales no tejidos de P4HB fundidos por soplado. Martin no desvela materiales no tejidos que contienen agentes antimicrobianos.

35 La patente de Estados Unidos n.º 8.747.468 de Martin desvela acabados de hilatura que pueden aplicarse a fibras de P4HB y copolímeros del mismo durante la fabricación de dispositivos médicos, y revestimientos de sutura y esponjas de colágeno reforzadas con mallas de PHA. Las esponjas de colágeno pueden transportar antibióticos. Sin embargo, Martin no desvela cómo preparar fibras y mallas de PHA orientadas con agentes antimicrobianos.

40 La solicitud de patente de Estados Unidos n.º 20120150285 de Cahil desvela materiales no tejidos hilados secos no orientados de P4HB, pero no desvela materiales no tejidos hilados en seco de P4HB y copolímeros del mismo con agentes antimicrobianos.

45 La solicitud de patente de Estados Unidos n.º 20130309275 de Carter desvela composiciones de P4HB y copolímeros del mismo rellenas de biocerámicas, pero no desvela composiciones biocerámicas que contienen agentes antimicrobianos.

50 La solicitud de patente de Estados Unidos n.º 20140200667 de Carter desvela fibras de P4HB trenzadas y tricotadas en estructuras para reparación osteocondral, pero no desvela tales estructuras que contienen agentes antimicrobianos.

La solicitud de patente de Estados Unidos n.º 20130309166 de Rizk desvela procesos para composiciones de moldes de inyección de P4HB, pero no desvela composiciones moldeadas por inyección que comprenden P4HB y copolímeros del mismo con agentes antimicrobianos.

55 La solicitud de patente de Estados Unidos n.º 20120283826 de Moses desvela implantes de mastopexia, que pueden estar hechos de P4HB. Sin embargo, Moses no desvela fibras o mallas de P4HB con agentes antimicrobianos.

60 Por tanto, no existe ninguna divulgación de fibras y mallas orientadas de P4HB y copolímeros del mismo que contienen agentes antimicrobianos, o métodos que serían necesarios para formar tales dispositivos.

B. Aditivos

65 Se pueden incorporar ciertos aditivos en P4HB y copolímeros del mismo antes de convertir estas composiciones en implantes reabsorbibles orientados. Preferentemente, estos aditivos se incorporan durante el proceso de composición para producir gránulos que pueden procesarse posteriormente en implantes orientados. Por ejemplo, los aditivos pueden estar compuestos con P4HB, el P4HB compuesto se extrudió en gránulos, y los gránulos se extrudieron en

fibras orientadas adecuadas para hacer mallas monofilamento. En otra realización, los aditivos pueden incorporarse utilizando un proceso basado en solución. En una realización preferida, los aditivos son biocompatibles, y aún más preferentemente los aditivos son biocompatibles y reabsorbibles.

5 En una realización, los aditivos pueden ser agentes nucleantes y/o plastificantes. Estos aditivos se pueden agregar en una cantidad suficiente para producir el resultado deseado. En general, estos aditivos pueden añadirse en cantidades de hasta el 20 % en peso. Se pueden incorporar agentes nucleantes para aumentar la velocidad de cristalización del P4HB o el copolímero del mismo. Tales agentes pueden ser utilizados, por ejemplo, para mejorar las propiedades mecánicas de las fibras y mallas, y para reducir los tiempos de ciclo. Los agentes nucleantes preferidos incluyen, pero
10 sin limitación, sales de ácidos orgánicos como el citrato de calcio, polímeros u oligómeros de polímeros y copolímeros de PHA, polímeros de alta fusión como el ácido poliglicólico ("PGA"), talco, mica micronizada, carbonato de calcio, cloruro de amonio y aminoácidos aromáticos como tirosina y fenilalanina.

15 Los plastificantes que pueden incorporarse a las composiciones incluyen, pero sin limitación, maleato de di-n-butilo, laureato de metilo, fumarato de dibutilo, di(2-etilhexil) (dioctil) maleato, parafina, dodecanol, aceite de oliva, aceite de soja, politetrametilenglicol, oleato de metilo, oleato de n-propilo, oleato de tetrahidrofurfurilo, aceite de linaza epoxidado, epoxitalato de 2-etilhexilo, triacetato de glicerol, linoleato de metilo, fumarato de dibutilo, ricinoleato de metilacetilo, acetil tri(n-butil) citrato, citrato de trietilacetilo, tri(n-butil) citrato, citrato de trietilo, bis(2-hidroxiethyl) dimerato, ricinoleato de butilo, gliceril tri-(ricinoleato de acetilo), ricinoleato de metilo, rincinoleato de n-butil acetilo, ricinoleato de
20 propilenglicol, succinato de dietilo, adipato de diisobutilo, azelato de dimetilo, di(n-hexil) azelato, fosfato de tri-butilo y sus mezclas. Los plastificantes particularmente preferidos son los ésteres de citrato.

En otra realización preferida, los aditivos son agentes de contraste, marcadores radiopacos y sustancias radiactivas. Estos aditivos también pueden incorporarse en P4HB o un copolímero del mismo antes de preparar implantes orientados, como fibras y mallas, o después de que hayan sido preparados.
25

C. Agentes terapéuticos, profilácticos, cosmeceúticos y de diagnóstico

1. Agentes antimicrobianos

30 Agentes antimicrobianos que se incorporan a los implantes orientados de P4HB y copolímeros del mismo, incluyen: rifampina; minociclina y su hidrocloreto, sulfato o sal de fosfato. Otros agentes pueden estar presentes en combinación con los agentes mencionados anteriormente y se seleccionan de: triclosán; clorhexidina; vancomicina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; tetraciclina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato y derivados; gentamicina; agentes antimicrobianos de cefalosporina; aztreonam; cefotetan y su sal disódica; loracarbef; cefoxitina y su sal de sodio;
35 cefazolina y su sal de sodio; cefaclor; ceftibuten y su sal de sodio; ceftizoxima; sal de sodio de ceftizoxima; cefoperazona y su sal de sodio; cefuroxima y su sal de sodio; cefuroxima axetilo; cefprozilo; ceftazidima; cefotaxima y su sal de sodio; cefadroxilo; ceftazidima y su sal de sodio; cefalexina; nafato de cefamandol; cefepima y su clorhidrato, sulfato y sal de fosfato; cefdinir y su sal de sodio; ceftriaxona y su sal de sodio; cefixima y su sal de sodio; cefpodoxima proxetilo; meropenem y su sal de sodio; imipenem y su sal de sodio; cilastatina y su sal de sodio; azitromicina; claritromicina; diritromicina; eritromicina y clorhidrato, sulfato o sales de fosfato, etilsuccinato y formas de estearato del mismo, clindamicina; clorhidrato de clindamicina, sulfato o sal de fosfato; lincomicina y clorhidrato, sulfato o sal de fosfato del mismo, tobramicina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; estreptomina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; neomicina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; acetil sulfisoxazol; colistimetato y su sal de sodio;
45 quinupristina; dalfopristina; amoxicilina; ampicilina y su sal de sodio; ácido clavulánico y su sal de sodio o potasio; penicilina G; penicilina G benzatina, o sal de procaína; sal de sodio o potasio de penicilina G; carbenicilina y su sal disódica o indanilo disódica; piperacilina y su sal de sodio; ticarcilina y su sal disódica; sulbactam y su sal de sodio; moxifloxacin; ciprofloxacino; ofloxacino; levofloxacino; norfloxacino; gatifloxacino; mesilato de trovafloxacina; mesilato de alatrofloxacina; trimetoprim; sulfametoxazol; demeclociclina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; doxiciclina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; oxitetraciclina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; clortetraciclina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; metronidazol; dapsona; atovaquona; rifabutina; linezolid; polimixina B y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; sulfacetamida y su sal de sodio; claritromicina; e iones de plata, sales y complejos. En una realización particularmente preferida, los implantes orientados de P4HB y un copolímero del mismo comprenden rifampicina y minociclina o su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato.
55

2. Otros agentes terapéuticos, profilácticos, cosmeceúticos y de diagnóstico que pueden incorporarse

Si se desea, los implantes orientados de P4HB y copolímeros del mismo pueden incorporar agentes bioactivos además de uno o más de rifampicina, minociclina, o su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato. Estos agentes bioactivos pueden agregarse durante el proceso de formulación, durante la granulación o mezcla, o pueden agregarse más tarde a los implantes orientados (incluso durante la adición de los agentes antimicrobianos).
60

En una realización preferida, los agentes mejoran la unión celular, crecimiento interno de tejido y maduración de tejido. Los implantes pueden contener agentes activos diseñados para estimular el crecimiento celular, incluidos los factores de crecimiento, factores diferenciadores celulares, factores de reclutamiento celular, receptores celulares, factores de unión celular, moléculas de señalización celular, como las citocinas y las moléculas para promover la migración celular,
65

división celular, proliferación celular y deposición de matriz extracelular. Tales agentes activos incluyen factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento transformante (TGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de estimulación de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento insulínico (IGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), interleucina-1-B (IL-1 B), interleucina-8 (IL-8) y factor de crecimiento nervioso (NGF), y sus combinaciones.

Otros agentes bioactivos incluyen agentes oncológicos, agentes anticicatrices, agentes antiinflamatorios, anestésicos, fármacos de molécula pequeña, factores antiangiogénicos y factores pro-angiogénicos, agentes inmunomoduladores y agentes de coagulación sanguínea.

Los bioactivos pueden ser proteínas como el colágeno y los anticuerpos, péptidos, polisacáridos como el quitosano, alginato, polisacáridos como el ácido hialurónico y sus derivados o heparina, moléculas de ácido nucleico, compuestos de poco peso molecular como los esteroides, materiales inorgánicos como la hidroxiapatita, o mezclas complejas como el plasma rico en plaquetas. Los agentes antimicrobianos adecuados incluyen: bacitracina, biguanida, triclosán, gentamicina, minociclina, rifampina, vancomicina, cefalosporinas, cobre, cinc, plata y oro. Las moléculas de ácido nucleico pueden incluir ADN, ARN, ARNip, miARN, antisentido o aptámeros.

Los agentes de diagnóstico incluyen agentes de contraste, marcadores radiopacos o sustancias radiactivas que pueden incorporarse a los implantes.

Los implantes también pueden contener material de aloinjerto y materiales de xenoinjerto.

En otra realización más, los implantes pueden incorporar sistemas para la liberación controlada de los agentes terapéuticos o profilácticos.

III. Implantes orientados de P4HB y copolímeros del mismo que contienen agentes antimicrobianos y métodos de fabricación

A. Implantes orientados de P4HB y copolímeros del mismo

Uno o más de rifampicina, minociclina, o su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato se incorporan a cualquier implante orientado de P4HB y copolímeros del mismo. Los implantes orientados incluyen, pero sin limitación, fibras (incluidas las fibras monofilamento, fibras multifilamento, trenzas y fibras de púas), mallas (incluidas las mallas monofilamento y multifilamento, y sus combinaciones), construcciones tejidas, construcciones no tejidas, películas, parches, tubos, laminados o perfiles pultruidos. Los implantes pueden estar orientados monoaxialmente u orientados biaxialmente.

En una realización preferida, los implantes orientados son mallas monofilamento de P4HB. Las fibras monofilamento de P4HB orientadas utilizadas para hacer estas mallas pueden prepararse por extrusión en estado fundido o hilatura de fibras por disolución. En una realización preferida, las fibras monofilamento de P4HB orientadas están hechas por extrusión en estado fundido, y pueden prepararse como se describe en el documento WO 2011/119742 de Martin et al. y la patente de Estados Unidos n.º 8.034.270 de Martin et al.

Los diámetros de las fibras monofilamento de P4HB orientadas pueden variar de 10 µm a 1 mm, pero más preferentemente tienen un diámetro que varía de 50 µm a 600 µm, e incluso más preferentemente de 50 µm a 250 µm. Las propiedades mecánicas exactas de las fibras orientadas dependerán del grado de orientación. En una realización particularmente preferida, las fibras monofilamento de P4HB orientadas tendrán una o más de las siguientes propiedades: una resistencia a la tracción de al menos 100 MPa, más preferentemente al menos 300 MPa, e incluso más preferentemente al menos 450 MPa; una elongación a la rotura de menos del 500 %, más preferentemente menos del 300 %, e incluso más preferentemente menos del 100%; un módulo de tracción de al menos 100 MPa, más preferentemente al menos 300 MPa, e incluso más preferentemente al menos 500 MPa. En otra realización, las fibras monofilamento de P4HB orientadas tienen una temperatura de fusión de al menos 62 °C.

En otra realización, los implantes orientados comprenden fibras multifilamento de P4HB. Las fibras multifilamento de P4HB orientadas pueden prepararse por extrusión en estado fundido o hilatura de fibras por disolución. En una realización preferida, las fibras multifilamento de P4HB están hechas por extrusión en estado fundido, y pueden prepararse como se describe en el documento WO 2011/119742 de Martin et al. y la patente de Estados Unidos Nº 8.034.270 de Martin et al. En una realización, las fibras multifilamento orientadas de P4HB se preparan con un denier por filamento (dpf) mayor que 2. En otra realización, las fibras multifilamento se preparan con una tenacidad de más de 2 gramos/denier, y más preferentemente de más de 4 gramos/denier.

B. Métodos para hacer mallas orientadas de P4HB y copolímeros del mismo

En una realización preferida, los implantes orientados comprenden mallas monofilamento de P4HB. Las mallas monofilamento de P4HB orientadas adecuadas se pueden hacer como se desvela por el documento WO 2011/119742 de Martin et al. y la patente de Estados Unidos n.º 8.034.270 de Martin et al.

5 En una realización, las mallas de P4HB orientadas tienen una o más de las siguientes propiedades: una fuerza de extracción de la sutura de al menos 29,4 N (3 kgf); una resistencia al estallido de bola medida con una bola de 9,5 mm (3/8 pulgadas) de al menos 97,9 N (22 lb. de fuerza); diámetros de poro que son al menos 50 μm , más preferentemente al menos 100 μm , e incluso más preferentemente más de 250 μm ; una rigidez Taber que es inferior a 100 unidades de rigidez Taber, y más preferentemente inferior a 10 unidades de rigidez Taber, y diámetros de fibra que varían de 10 μm a 1 mm.

10 En una realización preferida, la malla de P4HB está hecha de fibra monofilamento de P4HB. En una realización más preferente, la malla monofilamento de P4HB tiene una estructura tricotada o tejida. Una malla monofilamento de P4HB particularmente preferida tiene una o más de las siguientes propiedades: un diámetro de poro de 500 $\mu\text{m} \pm 100 \mu\text{m}$, espesor de 0,5 mm $\pm 0,2$ mm, densidad de área de aprox. 182 $\text{g}/\text{m}^2 \pm 40 \text{g}/\text{m}^2$ de resistencia a la extracción de la sutura de 54,9 N $\pm 9,8$ N (5,6 kgf ± 1 kgf), y una resistencia al estallido de 24,5 Kg ± 5 Kg.

15 En otra realización, las mallas orientadas de P4HB pueden comprender fibras de diferentes tamaños u otras fibras no PHA, incluidos el multifilamento de P4HB y las fibras hechas de otros polímeros biocompatibles absorbibles o no absorbibles.

20 C. Método de incorporación de agentes antimicrobianos en implantes orientados de P4HB y copolímeros del mismo

25 La incorporación de agentes antimicrobianos en implantes orientados de P4HB y copolímeros es un desafío porque la exposición de estos implantes a muchas condiciones de procesamiento conduce a la pérdida de orientación y, por lo tanto, a una pérdida indeseable de propiedades mecánicas, incluida la retención de la resistencia *in vivo*. Por ejemplo, las formas orientadas de P4HB tienen puntos de fusión relativamente bajos. La exposición de P4HB orientado a temperaturas superiores a su punto de fusión durante el procesamiento conduce rápidamente a la pérdida de orientación y a la pérdida de resistencia mecánica. De forma similar, la exposición de P4HB a soluciones antimicrobianas que contienen disolventes tales como orgánicos polares como el cloruro de metileno, cloroformo y tetrahidrofurano también darán como resultado la pérdida de orientación y la pérdida de resistencia mecánica. Estas restricciones de procesamiento se complican aún más por la estabilidad de los agentes antimicrobianos y los métodos de procesamiento que son compatibles con estos agentes. Por ejemplo, puede ser posible usar una solución de un agente antimicrobiano en un disolvente polar como el cloroformo para revestir otros implantes poliméricos orientados con el agente antimicrobiano, pero este enfoque causará la pérdida de orientación de los implantes orientados de P4HB. Los agentes antimicrobianos también pueden tener poca estabilidad en ciertos disolventes. La elección de las opciones de procesamiento también está restringida por restricciones de biocompatibilidad, excluyendo de consideración, por ejemplo, un conjunto adicional de disolventes debido a su toxicidad.

40 En una realización, los implantes orientados de P4HB y copolímeros del mismo pueden revestirse con soluciones de agentes antimicrobianos que incluyen uno o más de rifampicina, minociclina, o su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato, en no disolventes para P4HB y copolímeros del mismo. Los no disolventes adecuados incluyen metanol, etanol, acetato de etilo, agua y acetonitrilo. Los no disolventes preferidos son agua y metanol. La concentración de agente o agentes antimicrobianos en el disolvente puede variar de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, preferentemente de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml. La cantidad (densidad de cubrimiento) de cada agente antimicrobiano revestido en el implante ortopédico puede variar de aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ hasta aproximadamente 1000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, o preferentemente, desde aproximadamente 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ hasta aproximadamente 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. En diversas realizaciones, la cantidad varía de aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ hasta aproximadamente 175 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, o de aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ hasta aproximadamente 150 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, o de aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ hasta aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, o de aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a aproximadamente 75 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, o de aproximadamente 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ hasta aproximadamente 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ o de aproximadamente 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ hasta aproximadamente 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, o de aproximadamente 75 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ hasta aproximadamente 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ o de aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ hasta aproximadamente 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, o de aproximadamente 150 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ hasta aproximadamente 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

55 En una realización preferida, los implantes orientados de P4HB y copolímeros del mismo están revestidos con rifampicina y minociclina (incluido su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato). Los agentes antimicrobianos pueden aplicarse a los implantes orientados individualmente, o desde una solución que contiene ambos agentes antimicrobianos. La rifampicina se puede aplicar a los implantes orientados de P4HB y copolímeros del mismo a partir de soluciones que comprenden los siguientes no disolventes: agua, acetato de etilo, metanol, etanol y acetonitrilo. Concentraciones de rifampicina en acetato de etilo, metanol, etanol y acetonitrilo pueden ser de hasta 25 mg/ml. La concentración de rifampicina en el agua puede ser, por ejemplo, hasta 1,3 mg/ml a pH 4,3, o 2,5 mg/ml a pH 7,3. La minociclina (incluido su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato) puede aplicarse a implantes orientados de P4HB y copolímeros del mismo a partir de soluciones que comprenden los siguientes no disolventes: agua, metanol y etanol. Las concentraciones de minociclina (incluido su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato) en agua pueden ser de hasta 50 mg/ml. En una realización particularmente preferida, la rifampicina y la minociclina (incluido su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato) pueden disolverse en la misma solución y revestirse sobre los implantes orientados que comprenden P4HB y copolímeros del mismo. Los disolventes preferidos para revestir simultáneamente la rifampicina y la

minociclina (incluido su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato) sobre implantes orientados de P4HB y copolímeros del mismo, a partir de una sola solución, son agua y metanol.

5 En una realización aún más preferida, los implantes orientados que comprenden P4HB y copolímeros del mismo, pueden revestirse con soluciones de agentes antimicrobianos que incluyen uno o más de rifampicina, minociclina, o su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato, disueltos en disolventes pobres para P4HB y copolímeros del mismo. Estos disolventes pobres no causan una pérdida significativa de orientación de los implantes. Sin embargo, estos disolventes pobres permiten que los agentes antimicrobianos se ablanden y penetren ligeramente en las superficies de los implantes. Esto tiene dos ventajas principales. En primer lugar, permite que los implantes se revistan con 10 concentraciones más altas de agentes antimicrobianos, y en segundo lugar permite que los agentes antimicrobianos se difundan en los implantes. La difusión de los agentes antimicrobianos en los implantes da como resultado un perfil de liberación más prolongado y una mayor capacidad del implante para prevenir la colonización de los implantes y reducir o prevenir la aparición de infección después de la implantación en un paciente. Los disolventes pobres adecuados que pueden disolver agentes antimicrobianos, pero sin causar pérdida de orientación de los implantes, incluyen soluciones acuosas o alcohólicas de tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) y dimetil acetamida (DMA). Los alcoholes que se pueden combinar con estos disolventes incluyen metanol y etanol. La concentración de los agentes antimicrobianos en los disolventes pobres puede variar de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, preferentemente de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml. La cantidad (densidad de cubrimiento) de cada agente antimicrobiano revestido en el implante puede variar de aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ hasta aproximadamente 1000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, o preferentemente, desde aproximadamente 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ hasta aproximadamente 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. En diversas realizaciones, la cantidad varía de aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ hasta aproximadamente 175 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, o de aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ hasta aproximadamente 150 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, o de aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ hasta aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, o de aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a aproximadamente 75 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, o de aproximadamente 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ hasta aproximadamente 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ o de aproximadamente 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ hasta aproximadamente 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, o de aproximadamente 75 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ hasta aproximadamente 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ o de aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ hasta aproximadamente 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, o de aproximadamente 150 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ hasta aproximadamente 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

30 En una realización preferida, los implantes orientados de P4HB y copolímeros del mismo están revestidos con rifampicina y minociclina (incluido su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato) disueltas en disolventes pobres para P4HB y copolímeros del mismo. Los agentes antimicrobianos se pueden aplicar a los implantes orientados individualmente usando los mismos o diferentes disolventes pobres, o de una única solución que contiene ambos agentes antimicrobianos en un disolvente pobre. En una realización, la rifampicina se puede aplicar a los implantes orientados de P4HB y copolímeros del mismo a partir de soluciones que comprenden los siguientes disolventes pobres (i) THF, 35 (ii) DMSO, (iii) DMF y (iv) DMA cada uno mezclado con uno o más de los siguientes: agua, metanol y/o etanol. En otra realización, la minociclina se puede aplicar a los implantes orientados de P4HB y copolímeros del mismo a partir de soluciones en los siguientes disolventes pobres: THF/agua, THF/metanol y THF/etanol. En una realización preferida, la rifampicina y la minociclina (incluido su clorhidrato, sulfato o formas de sales de fosfato) se disuelven en una solución de THF/agua, THF/etanol o THF/etanol, y aplicado a los implantes orientados.

40 Las soluciones de los agentes antimicrobianos que incluyen uno o más de rifampicina, minociclina, o su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato, en no disolventes o disolventes pobres pueden aplicarse a los implantes orientados de P4HB y copolímeros del mismo de cualquier manera apropiada. Por ejemplo, las soluciones de revestimiento que contienen los agentes antimicrobianos pueden ser revestidas con brocha, revestidas por pulverización, revestidas con rodillo, 45 impresas, pulverizadas y revestidas por inmersión. Un método preferido para aplicar la solución de revestimiento es el revestimiento por pulverización con pulverización asistida por atomización ultrasónica.

Se pueden aplicar uno o más revestimientos de las soluciones de revestimiento antimicrobiano a los implantes orientados de P4HB y copolímeros del mismo. En una realización, la solución de revestimiento se aplica en varias 50 capas, que van de 1 a 100, dependiendo de la cantidad de agente(s) antimicrobiano(s) que se aplicará al implante.

Las soluciones de revestimiento descritas en el presente documento pueden incorporar opcionalmente otros componentes, incluidos los polímeros y agentes bioactivos. Otros polímeros, incluyen, pero sin limitación, poli(láctidos); poli(glicólidos); poli(láctido-co-glicólidos); poli(ácido láctico); poli(ácido glicólico); poli(ácido láctico-co-ácidos glicólicos); policaprolactonas; poli(ortoésteres); polianhídridos; poli(fosfacenos); poliésteres preparados sintéticamente o biológicamente (incluidos los poliésteres con una o más de las siguientes unidades monoméricas: glicólico, láctico; carbonato de trimetileno, p-dioxanona o ϵ -caprolactona); poli(láctido-co-caprolactonas); policarbonatos; policarbonatos de tirosina; poliamidas (incluidas las poliamidas sintéticas y naturales, polipéptidos y poli(aminoácidos)); poliesteramidas; poli(dioxanonas); poli(alquilatos de alquileo); poliéteres (tales como polietilenglicol, PEG y poli(óxido de etileno), PEO); polivinilpirrolidonas o PVP; poliuretanos; polieterésteres; poliacetales; policianoacrilatos; copolímeros de poli(oxietileno)/poli(oxipropileno); poliacetales, policetales; polifosfatos; polímeros que contienen fósforo; polifosfoésteres; oxalatos de polialquileo; poli(succinato de alquileo); poli(ácido maleico); quitina; quitosano; quitosano modificado; colágeno; seda; polisacáridos biocompatibles; copolímeros biocompatibles (incluidos los copolímeros de bloque o los copolímeros aleatorios); polímeros hidrofílicos o solubles en agua, tales como polietilenglicol, (PEG) o polivinilpirrolidona (PVP), con bloques de otros polímeros biocompatibles o biodegradables, por ejemplo, poli(láctido), poli(láctido-co-glicólido, o policaprolactona o

combinaciones de los mismos. Estos polímeros o agentes bioactivos también pueden aplicarse en una etapa separada.

- 5 Los implantes orientados revestidos con agente antimicrobiano de P4HB y copolímeros del mismo también pueden revestirse con un polímero. Una ventaja de agregar una capa superior es disminuir la liberación de los agentes antimicrobianos. Los polímeros adecuados que podrían aplicarse incluyen polímeros solubles en no disolventes para P4HB y copolímeros del mismo. Por ejemplo, polímeros biocompatibles solubles en agua absorbibles, tales como los polímeros de celulosa, dextranos, polietilenglicoles, óxidos de polietileno, poli-lisina, ácido poli-maleico, acetatos de polivinilo, alcoholes polivinílicos, monolaurato de poli(oxietileno) sorbitano, seda, ácido hialurónico y sus derivados, colágeno y otras proteínas y polisacáridos. Otros polímeros que pueden usarse como capa superior incluyen poli(láctidos); poli(glicólidos); poli(láctido-co-glicólidos); poli(ácido láctico); poli(ácido glicólico); poli(ácido láctico-co-ácidos glicólicos); policaprolactonas; poli(ortoésteres); polianhídridos; poli(fosfacenos); poliésteres preparados sintéticamente o biológicamente (incluidos los poliésteres con una o más de las siguientes unidades monoméricas: glicólico, láctico; carbonato de trimetileno, p-dioxanona o ε-caprolactona); poli(láctido-co-caprolactonas); policarbonatos; policarbonatos de tirosina; poliamidas (incluidas las poliamidas sintéticas y naturales, polipéptidos y poli(aminoácidos)); poliesteramidas; poli(dioxanonas); poli(alquilatos de alquileno); poliéteres; polivinilpirrolidonas o PVP; poliuretanos; polieterésteres; poliacetales; policianoacrilatos; copolímeros de poli(oxietileno)/poli(oxipropileno); poliacetales, policetales; polifosfatos; polímeros que contienen fósforo; polifosfoésteres; oxalatos de polialquileno; poli(succinato de alquileno); poli(ácido maleico); quitina; quitosano; quitosano modificado; polisacáridos biocompatibles; copolímeros biocompatibles (incluidos los copolímeros de bloque o los copolímeros aleatorios); polímeros hidrofílicos o solubles en agua, tales como polietilenglicol, (PEG) o polivinilpirrolidona (PVP) con bloques de otros polímeros biocompatibles o biodegradables, por ejemplo, poli(láctido), poli(láctido-co-glicólido, o policaprolactona o combinaciones de los mismos.
- 25 Después de revestir los implantes orientados con el agente o agentes antimicrobianos que incluyen uno o más de rifampicina, minociclina, o su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato, Los implantes pueden secarse para eliminar el disolvente. Se puede utilizar cualquier método adecuado para secar el implante, incluida la evaporación a temperatura ambiente (20-22 °C) o a temperatura elevada. Sin embargo, los implantes orientados no deben calentarse a una temperatura muy superior a 60-70 °C para evitar la pérdida de orientación o la fusión de los implantes. En una realización preferida, los implantes pueden secarse a temperaturas de hasta 55 °C. Aún más preferentemente, los implantes pueden secarse a temperaturas de hasta 55 °C en presencia de vacío.

35 En una realización preferida, los implantes orientados que comprenden P4HB y copolímeros del mismo, y uno o más agentes antimicrobianos, que incluyen uno o más de rifampicina, minociclina, o su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato, liberar el o los agente(s) antimicrobiano(s) durante al menos 2 días después de la implantación.

40 En otra realización, los métodos de revestimiento desvelados en este documento pueden usarse para revestir las siguientes estructuras orientadas de P4HB y copolímeros del mismo con agentes antimicrobianos: fibras (incluidas las fibras monofilamento, fibras multifilamento, trenzas y fibras de púas), mallas (incluidas las mallas monofilamento y multifilamento, y sus combinaciones), construcciones tejidas, construcciones no tejidas, películas, parches, tubos, laminados o perfiles pultruidos. En una realización particularmente preferida, los métodos de revestimiento descritos en el presente documento pueden usarse para preparar implantes que comprenden fibras, mallas y construcciones tejidas hechas de P4HB y copolímeros del mismo que contienen rifampicina y minociclina. Se pueden usar estas fibras, mallas e implantes tejidos, por ejemplo, en la reparación de hernias, reconstrucción y aumento mamario, mastopexia, reparaciones ortopédicas, tratamiento de heridas, reconstrucción del suelo pélvico, endoprótesis, cirugías de válvula cardíaca, procedimientos dentales y otras cirugías plásticas.

50 En una realización preferida, los métodos de revestimiento pueden usarse para formar implantes orientados que comprenden P4HB y copolímeros del mismo que están revestidos con agentes antimicrobianos, que incluyen uno o más de rifampicina, minociclina, o su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato, en donde los implantes son: sutura, sutura de púas, dispositivo de cierre de heridas, parche, dispositivo de curación de heridas, apósito para heridas, apósito para quemaduras, apósito para úlceras, sustitutivo cutáneo, hemostático, dispositivo de reconstrucción traqueal, dispositivo de rescate de órganos, parche dural o sustituto, dispositivo de reparación o regeneración nerviosa, dispositivos de reparación de hernias, malla de hernia, tapón de hernia, dispositivo para soporte temporal para heridas o tejidos, armazón para ingeniería tisular, dispositivo de regeneración/reparación guiada de tejidos, membrana o barrera antiadhesión, membrana de separación de tejidos, membrana de retención, cabestrillo, dispositivo para la reconstrucción del suelo pélvico, dispositivo de suspensión uretral, dispositivo para el tratamiento de la incontinencia urinaria, dispositivo de reparación de vejiga, dispositivo de carga o llenado, armazón para médula ósea, placa ósea, dispositivo de fijación para un implante, dispositivo de reparación de ligamentos o dispositivo de aumento, dispositivo de reparación del ligamento cruzado anterior, dispositivo de reparación de tendones o dispositivo de aumento, dispositivo de reparación del manguito rotador, dispositivo de reparación o regeneración de meniscos, dispositivo de reparación de cartílago articular, dispositivo de reparación osteocondral, dispositivo de fusión espinal, parche cardiovascular, globo para catéter, dispositivo de cierre vascular, dispositivo de reparación de defectos en el tabique intracardíaco, incluyendo pero sin limitarse a dispositivos de reparación de defectos del tabique auricular y dispositivos de cierre de PFO (orificio oval patente), dispositivo de cierre de apéndice auricular izquierdo (LAA), parche pericardíaco, válvula para venas, válvula cardíaca, injerto vascular, dispositivo de regeneración miocárdica, malla

periodontal, membrana de regeneración de tejido guiada para tejido periodontal, implante de células oculares, dispositivo de formación de imágenes, implante coclear, dispositivo de anastomosis, dispositivo de sembrado de células, dispositivo de encapsulación celular, dispositivo de liberación controlada, dispositivo de administración de fármaco, dispositivo de cirugía plástica, dispositivo de levantamiento de senos, dispositivo de mastopexia, dispositivo de reconstrucción mamaria, dispositivo de aumento mamario (incluidos los dispositivos para usar con implantes mamarios), dispositivo de reducción mamaria (incluidos dispositivos para extraer, remodelar y reorientar el tejido mamario), dispositivos para la reconstrucción mamaria después de una mastectomía con o sin implantes mamarios, dispositivo reconstructivo facial, dispositivo de levantamiento de la frente, dispositivo de levantamiento de las cejas, dispositivo de levantamiento de los párpados, dispositivo de levantamiento facial, dispositivo de ritidectomía, dispositivo de levantamiento de sutura (para levantar y soportar zonas flácidas de la cara, de las cejas y del cuello), dispositivo de rinoplastia, dispositivo para aumento malar, dispositivo de otoplastia, dispositivo de elevación del cuello, dispositivo de mentoplastia, dispositivo de reparación cosmética y dispositivo para revisión de cicatrices faciales.

En otra realización, los métodos de revestimiento descritos en el presente documento pueden usarse para preparar cerramientos reabsorbibles, bolsitas, soportes, recubrimientos, mallas, materiales no tejidos, películas, tapas, carcasas y otros receptáculos hechos de P4HB y copolímeros del mismo que pueden usarse para encapsular, rodear o sostener parcial o totalmente dispositivos médicos implantables, y en donde el P4HB y copolímeros del mismo contienen y liberan uno o más agentes antimicrobianos, que incluyen uno o más de rifampicina, minociclina, o su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato, para prevenir la colonización de los implantes y/o reducir o prevenir la infección. Los dispositivos médicos implantables que se pueden encapsular parcial o totalmente incluyen dispositivos de gestión del ritmo cardíaco (CRM) (incluidos marcapasos, desfibriladores y generadores), sistemas de acceso implantables, neuroestimuladores, dispositivos de acceso ventricular, bombas de infusión, dispositivos para la administración de medicación y soluciones de hidratación, sistemas de administración intratecal, bombas para el dolor y otros dispositivos para proporcionar fármacos o estimulación eléctrica a una parte del cuerpo. En una realización preferida, los cerramientos reabsorbibles, bolsitas, soportes, recubrimientos, mallas, materiales no tejidos, películas, tapas, carcasas y otros receptáculos hechos de P4HB y copolímeros del mismo que encapsulan, rodean o sostienen parcial o totalmente dispositivos médicos implantables contienen rifampina y minociclina.

Los implantes orientados revestidos con agente antimicrobiano de P4HB y copolímeros del mismo pueden esterilizarse por irradiación gamma, irradiación con haz de electrones (haz de electrones), o exposición al óxido de etileno. También se pueden esterilizar enjuagando con alcohol como el etanol. Sin embargo, los implantes no deben esterilizarse por esterilización con vapor, ya que esto hará que los implantes pierdan orientación y potencialmente se fundan. En una realización preferida, los implantes de P4HB y copolímeros del mismo que contienen rifampicina y minociclina se esterilizan con óxido de etileno frío.

IV. Métodos de administración de implantes orientados de P4HB y copolímeros del mismo que contienen agentes antimicrobianos

Los implantes orientados para P4HB y copolímeros del mismo que contienen uno o más de rifampicina, minociclina, o su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato, pueden implantarse utilizando técnicas tradicionales de cirugía abierta, y también pueden, si se desea, implantarse utilizando técnicas mínimamente invasivas.

En una realización particularmente preferida, los implantes comprenden fibras orientadas, Las mallas y construcciones tejidas que comprenden rifampicina y minociclina se implantan utilizando técnicas mínimamente invasivas cuando se usan para la reparación de hernias, reconstrucción y aumento mamario, mastopexia, reparaciones ortopédicas, reconstrucción del suelo pélvico, endoprótesis, cirugías de válvula cardíaca y otras cirugías plásticas.

En una realización preferida, los cerramientos reabsorbibles que contienen agentes antimicrobianos, bolsitas, soportes, recubrimientos, mallas, materiales no tejidos, películas, tapas, carcasas y otros receptáculos hechos de P4HB orientado y copolímeros del mismo se utilizan para encapsular, rodear o sostener parcial o totalmente dispositivos médicos implantables antes de la implantación. Estos dispositivos médicos implantables incluyen dispositivos de gestión del ritmo cardíaco (CRM) (incluidos marcapasos, desfibriladores y generadores), sistemas de acceso implantables, neuroestimuladores, dispositivos de acceso ventricular, bombas de infusión, dispositivos para la administración de medicación y soluciones de hidratación, sistemas de administración intratecal, bombas para el dolor y otros dispositivos para proporcionar fármacos o estimulación eléctrica a una parte del cuerpo.

La presente invención se entenderá en más detalle con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1: Preparación monofilamento de P4HB por extrusión en estado fundido

Materiales y métodos

La resina de P4HB a granel en forma de gránulos se secó a menos de 300 ppm de agua usando un sistema de bomba de vacío de paletas rotatorias. La resina seca se transfirió a una tolva de alimentación del extrusor con purga de nitrógeno para mantener secos los gránulos. Los gránulos se alimentaron por gravedad a una sección de alimentación enfriada y se introdujeron en el barril del extrusor, que tenía un diámetro de 3,8 cm (1,50 pulgadas) y estaba equipado

5 con un tornillo de extrusión con una relación L/D de 30:1. El barril del extrusor contenía 5 zonas de calentamiento (o zonas de extrusión), zonas 1, 2, 3, 4 y 5, y fue fabricado por American Kuhne. La resina calentada y ablandada del extrusor se alimentó a una bomba dosificadora calentada (bomba de fusión) y desde la bomba de fusión la resina extrudida se alimentó al bloque calentado y a un conjunto de hilera de ocho agujeros. Se usaron intervalos de perfil de procesamiento de 40 °C a 260 °C para temperaturas, y de 2,8 MPa a 13,8 MPa (400psi a 2000 psi) para presiones. Los filamentos fundidos se enfriaron con agua y se transportaron en una orientación de tres etapas, con relajación en línea, antes de enrollar los monofilamentos en carretes.

10 Resultados

Los valores de prueba para la fibra monofilamento extrudido se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos de prueba mecánica para la fibra monofilamento de P4HB

Tamaño de fibra USP	Diámetro, mm	Resistencia a la rotura, Kg	Elongación a la rotura
5/0	0,150	1,80	30 %
6/0	0,100	1,00	29 %

15 **Ejemplo 2: Preparación de una malla monofilamento de P4HB**

Los carretes con fibra monofilamento de P4HB preparados como se describe en el Ejemplo 1 se convirtieron en una malla monofilamento de P4HB como sigue: Se montaron fibras monofilamento de 49 carretes en una canasta, se alinearon una al lado de la otra y se empujaron bajo una tensión uniforme hacia la superficie superior de un rodillo de transferencia ("kiss" roller). El rodillo de transferencia estaba girando mientras estaba semisumergido en un baño lleno de una solución al 10 % de lubricante TWEEN® 20 (Polisorbato 20. monolaurato de PEG(20)sorbitano. número CAS 9005-64-5). El lubricante TWEEN® 20 se depositó en la superficie de la lámina de fibra. Tras la aplicación de Tween® 20, la lámina de fibra se pasó a una guía de peine y luego se enrolló en un plegador de urdimbre. Una urdimbre es un cilindro grande y ancho sobre el cual se enrollan fibras individuales en paralelo para proporcionar una lámina de fibras. A continuación, los plegadores de urdimbre se convirtieron en una tela de malla acabada mediante lazos tricotados entrelazados. Se montaron ocho plegadores de urdimbre en paralelo en una máquina de tricotar y se alimentaron a los elementos de tricotado a una velocidad constante determinada por el "largo de la hilera". Cada fibra monofilamento individual de cada plegador se alimentó a través de una serie de elementos de tensión dinámica hacia abajo en las "guías" de tricotado. Cada fibra se pasó a través de una sola guía, que se fijó a una barra de guía. La barra de guía dirigió las fibras alrededor de las agujas que forman la estructura de tela de malla. A continuación, la tela de malla se retiró de las agujas por los rodillos de extracción a una velocidad constante determinada por la "calidad" de la tela. A continuación, la tela de malla se recogió y se enrolló sobre un rodillo listo para el frotado.

35 **Ejemplo 3: Frotado de mallas monofilamento de P4HB y pruebas de citotoxicidad**

Materiales y métodos

La malla monofilamento de P4HB producida según el método del Ejemplo 2 se frotó ultrasónicamente con agua, se ajustó térmicamente en agua caliente y, a continuación, se lavó con una solución acuosa de etanol al 70 %. Las pruebas de citotoxicidad de dos gramos de la malla se llevaron a cabo utilizando el Método de elución ISO (extracto IX MEM) siguiendo las pautas de la Organización Internacional de Normalización 10993: Evaluación biológica de dispositivos médicos, Parte 5: Pruebas de citotoxicidad: Métodos *in vitro*.

Resultados

45 La malla monofilamento de P4HB frotada pasó la prueba de citotoxicidad. La malla monofilamento de P4HB frotada producida según el Ejemplo 3 puede revestirse con rifampicina y clorhidrato de minociclina disolviendo estos agentes antimicrobianos en agua a concentraciones de hasta 1,3 mg/ml y 50 mg/ml, respectivamente, y el revestimiento por pulverización o revestimiento por inmersión de la malla en la solución acuosa una o más veces. Si se desea, se puede dejar que la malla se seque entre cada revestimiento a temperatura ambiente (20-22 °C). La rifampicina y la minociclina también se pueden aplicar a la malla desde una solución de metanol donde los agentes antimicrobianos se disuelven en concentraciones de hasta 25 mg/ml. En un tercer método, la rifampicina y el clorhidrato de minociclina se disuelven en agua a concentraciones de hasta 1,3 mg/ml y 50 mg/ml, respectivamente. Se agrega THF y la malla se reviste con los agentes antimicrobianos en la solución de agua/THF.

REIVINDICACIONES

1. Un implante que comprende una forma orientada de P4HB o un copolímero del mismo y que contiene uno o más de rifampicina, minociclina, o su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato, y opcionalmente en donde la forma orientada ha sido orientada monoaxialmente o biaxialmente.
2. El implante según la reivindicación 1, en donde la forma orientada comprende fibra, malla, tejido, material no tejido, película, parche, tubo, laminado o perfil pultruido.
3. El implante según la reivindicación 2, en donde la fibra es monofilamento, multifilamento, trenzada, o de púas, o en donde la malla se selecciona del grupo que consiste en malla tricotada, malla tejida, malla monofilamento y malla multifilamento.
4. El implante según la reivindicación 1, que comprende un agente antimicrobiano seleccionado entre uno o más de los siguientes: triclosán; clorhexidina; vancomicina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; tetraciclina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato y derivados; gentamicina; agentes antimicrobianos de cefalosporina; aztreonam; cefotetan y su sal disódica; loracarbef; cefoxitina y su sal de sodio; cefazolina y su sal de sodio; cefaclor; ceftibuten y su sal de sodio; ceftizoxima; sal de sodio de ceftizoxima; cefoperazona y su sal de sodio; cefuroxima y su sal de sodio; cefuroxima axetilo; cefprozilo; ceftazidima; cefotaxima y su sal de sodio; cefadroxilo; ceftazidima y su sal de sodio; cefalexina; nafato de cefamandol; cefepima y su clorhidrato, sulfato y sal de fosfato; cefdinir y su sal de sodio; ceftriaxona y su sal de sodio; cefixima y su sal de sodio; cefpodoxima proxetilo; meropenem y su sal de sodio; imipenem y su sal de sodio; cilastatina y su sal de sodio; azitromicina; claritromicina; diritromicina; eritromicina y clorhidrato, sulfato o sales de fosfato, etilsuccinato y formas de estearato del mismo, clindamicina; clorhidrato de clindamicina, sulfato o sal de fosfato; lincomicina y clorhidrato, sulfato o sal de fosfato del mismo, tobramicina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; estreptomina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; neomicina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; acetil sulfisoxazol; colistimetato y su sal de sodio; quinupristina; dalfopristina; amoxicilina; ampicilina y su sal de sodio; ácido clavulánico y su sal de sodio o potasio; penicilina G; penicilina G benzatina, o sal de procaína; sal de sodio o potasio de penicilina G; carbenicilina y su sal disódica o indanilo disódica; piperacilina y su sal de sodio; ticarcilina y su sal disódica; sulbactam y su sal de sodio; moxifloxacino; ciprofloxacino; ofloxacino; levofloxacino; norfloxacino; gatifloxacino; mesilato de trovafloxacina; mesilato de alatrofloxacina; trimetoprim; sulfametoxazol; demeclociclina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; doxiciclina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; oxitetraciclina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; clortetraciclina y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; metronidazol; dapsona; atovaquona; rifabutina; linezolid; polimixina B y su clorhidrato, sulfato o sal de fosfato; sulfacetamida y su sal de sodio; claritromicina; e iones de plata, sales y complejos.
5. El implante según la reivindicación 1 en donde la forma orientada tiene una o más de las siguientes propiedades: resistencia a la tracción superior a 126 MPa, módulo de tracción superior a 100 MPa, una elongación a la rotura inferior al 500 % y una temperatura de fusión de al menos 62 °C, en donde el implante se esteriliza opcionalmente con óxido de etileno frío, y opcionalmente en el que uno o más agentes antimicrobianos se liberan del implante durante al menos 2 días.
6. El implante según la reivindicación 5, en donde el implante es una malla monofilamento con una o más de las siguientes propiedades: resistencia a la extracción de la sutura de al menos 29,4 N (3 kgf), resistencia al estallido de bola medida con una bola de 9,5 mm (3/8 pulgadas) de al menos 97,9 N (22 lb de fuerza), diámetros de fibra que van de 10 µm a 1 mm, diámetros de poro de al menos 50 µm, y una rigidez Taber de menos de 100 unidades de rigidez Taber, y opcionalmente en donde la malla monofilamento tiene una resistencia a la extracción de sutura de al menos 49,0 N (5 kgf), y una resistencia al estallido de bola medida usando una bola de 9,5 mm (3/8 pulgadas) de al menos 195,7 N (44 lb. de fuerza).
7. El implante según la reivindicación 6, en donde la malla monofilamento está hecha de fibra monofilamento con una o más de las propiedades seleccionadas de: resistencia a la tracción superior a 450 MPa, módulo de tracción superior a 500 MPa y elongación a la rotura inferior al 100 %.
8. El implante según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde el implante se usa para la reparación de tejidos blandos o duros, regeneración o reemplazo y/o se selecciona del grupo: sutura, sutura de púas, dispositivo de cierre de heridas, parche, dispositivo de curación de heridas, apósito para heridas, apósito para quemaduras, apósito para úlceras, sustitutivo cutáneo, hemostático, dispositivo de reconstrucción traqueal, dispositivo de rescate de órganos, parche dural o sustituto, dispositivo de reparación o regeneración nerviosa, dispositivos de reparación de hernias, malla de hernia, tapón de hernia, dispositivo para soporte temporal para heridas o tejidos, armazón para ingeniería tisular, dispositivo de regeneración/reparación guiada de tejidos, membrana o barrera antiadhesión, membrana de separación de tejidos, membrana de retención, cabestrillo, dispositivo para la reconstrucción del suelo pélvico, dispositivo de suspensión uretral, dispositivo para el tratamiento de la incontinencia urinaria, dispositivo de reparación de vejiga, dispositivo de carga o llenado, armazón para médula ósea, placa ósea, dispositivo de fijación para un implante, dispositivo de reparación de ligamentos o dispositivo de aumento, dispositivo de reparación del ligamento cruzado anterior, dispositivo de reparación de tendones o dispositivo de aumento, dispositivo de reparación del manguito rotador, dispositivo de reparación o regeneración de meniscos, dispositivo de reparación de cartílago

5 articular, dispositivo de reparación osteocondral, dispositivo de fusión espinal, parche cardiovascular, globo para catéter, dispositivo de cierre vascular, dispositivo de reparación de defectos en el tabique intracardíaco, incluyendo pero sin limitarse a dispositivos de reparación de defectos del tabique auricular y dispositivos de cierre de PFO (orificio oval patente), dispositivo de cierre de apéndice auricular izquierdo (LAA), parche pericardíaco, válvula para venas, 5 válvula cardíaca, injerto vascular, dispositivo de regeneración miocárdica, malla periodontal, membrana de regeneración de tejido guiada para tejido periodontal, implante de células oculares, dispositivo de formación de imágenes, implante coclear, dispositivo de anastomosis, dispositivo de sembrado de células, dispositivo de encapsulación celular, dispositivo de liberación controlada, dispositivo de administración de fármaco, dispositivo de cirugía plástica, dispositivo de levantamiento de senos, dispositivo de mastopexia, dispositivo de reconstrucción 10 mamaria, dispositivo de aumento mamario (incluidos los dispositivos para usar con implantes mamarios), dispositivo de reducción mamaria (incluidos dispositivos para extraer, remodelar y reorientar el tejido mamario), dispositivos para la reconstrucción mamaria después de una mastectomía con o sin implantes mamarios, dispositivo reconstructivo facial, dispositivo de levantamiento de la frente, dispositivo de levantamiento de las cejas, dispositivo de levantamiento de los párpados, dispositivo de levantamiento facial, dispositivo de ritidectomía, dispositivo de levantamiento de sutura 15 (para levantar y soportar zonas flácidas de la cara, de las cejas y del cuello), dispositivo de rinoplastia, dispositivo para aumento malar, dispositivo de otoplastia, dispositivo de elevación del cuello, dispositivo de mentoplastia, dispositivo de reparación cosmética y dispositivo para revisión de cicatrices faciales.

20 9. El implante según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 que además comprende uno o más de los siguientes: plastificante, nucleante, colorante, marcador médico, agente terapéutico, agente de diagnóstico, agente profiláctico, proteína, péptido, polisacárido, glucoproteína, lípido, lipoproteína, molécula de ácido nucleico, molécula sintética inorgánica u orgánica, agente de contraste, marcador radiopaco, sustancia radioactiva, ácido hialurónico o derivado del mismo, colágeno, hidroxiapatita, o polímero absorbible que comprende una o más de las siguientes unidades monoméricas: ácido glicólico, ácido láctico, carbonato de trimetileno, p-dioxanona y caprolactona.

25 10. El implante según la reivindicación 1 en donde la forma orientada de P4HB o su copolímero es un cerramiento reabsorbible, bolsita, soporte, recubrimiento, malla, material no tejido, película, tapa, carcasa u otro receptáculo diseñado para encapsular, rodear o sujetar parcial o totalmente un dispositivo médico implantable, y en donde el dispositivo médico implantable que puede estar encapsulado parcial o totalmente se selecciona entre uno de los 30 siguientes: dispositivo de gestión del ritmo cardíaco (CRM) (incluido marcapasos, desfibrilador y generador), sistema de acceso implantable, neuroestimulador, dispositivo de acceso ventricular, bomba de infusión, dispositivo para la administración de medicación y solución de hidratación, sistema de administración intratecal, bomba para el dolor u otro dispositivo que proporcione fármaco(s) o estimulación eléctrica a una parte del cuerpo.

35 11. Un método para formar el implante de la reivindicación 1, comprendiendo el método las etapas de: (i) formar una forma orientada de P4HB o copolímero del mismo, (ii) preparar una solución de revestimiento de uno o más agentes antimicrobianos en un no disolvente para P4HB y copolímero del mismo, (iii) revestir con brocha, revestir por pulverización, revestir con rodillo, imprimir, revestir por pulverización o por inmersión la forma orientada de P4HB o su copolímero con la solución de revestimiento, y (iv) dejar que el implante se seque.

40 12. El método según la reivindicación 11, en donde (i) la solución de revestimiento comprende rifampicina y minociclina, y opcionalmente contiene además agua, metanol, etanol o acetonitrilo; o (ii) la solución de revestimiento se prepara usando un disolvente pobre para P4HB y un copolímero del mismo en lugar de un no disolvente, y la solución de revestimiento opcionalmente comprende rifampicina y minociclina.

45 13. El método según la reivindicación 12, en donde la solución de revestimiento se prepara usando un disolvente pobre para P4HB y un copolímero del mismo en lugar de un no disolvente, y en donde la solución de revestimiento contiene agua y tetrahidrofurano, agua y etanol, agua y metanol, dimetilsulfóxido y agua, dimetilformamida y agua, o dimetil acetamida y agua, y en donde la solución de revestimiento comprende opcionalmente rifampicina y minociclina.

50 14. Un implante que comprende una forma orientada de P4HB o copolímero del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso en implantación en el cuerpo, opcionalmente mediante una técnica mínimamente invasiva.

55 15. El implante para su uso según la reivindicación 14 en donde el implante se administra para la reparación laparoscópica de una hernia inguinal.